

**Kontraktile Eigenschaften verschiedener
Aortensegmente der Ratte ; in vitro Versuche
zum Einfluß pressorischer Hormone und diuretisch
wirkender Substanzen**

Corina Tröger

1980

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

KONTRAKTILE EIGENSCHAFTEN VERSCHIEDENER AORTENSEG-
MENTE DER RATTE; IN VITRO VERSUCHE ZUM EINFLUSS
PRESSORISCHER HORMONE UND DIURETISCH WIRKENDER SUB-
STANZEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Corina Tröger

aus

Neuried

1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Eike Uhlich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1980



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Material und Methode	3
III.	Ergebnisse	8
1.	Effekt pressorischer Substanzen auf isolierte Abschnitte von Aorten normotoner Ratten.	8
a)	Noradrenalin	8
b)	Angiotensin II	9
c)	Arginin-Vasopressin (AVP)	11
d)	Noradrenalin und Arginin-Vasopressin	13
2.	Unterschiedliche Kontraktilitätsmuster von kleinen Aortenstreifen in Abhängigkeit vom Entnahmeort.	15
a)	Noradrenalinwirkung an der unterteilten Rattenaorta	15
b)	Arginin-Vasopressin-Wirkung an der unterteilten Rattenaorta	18
3.	Kontraktilitätsänderungen von Aortenstreifen normotoner Tiere durch Diuretika.	20
a)	Noradrenalin - Amilorid	20
b)	Noradrenalin - Hydrochlorothiazid	23
c)	Noradrenalin - Clopamid	25
d)	Noradrenalin - Chlorthalidon	26
4.	Änderung der kontraktilen Eigenschaften von Aortenstreifen durch Indapamid	28
5.	Anti-Tachyphylaxie-Versuche	32
6.	Kontraktionsverhalten von Gefäßstreifen DOCA-hypertensiver Ratten.	36
a)	Noradrenalin	36
b)	Noradrenalin - Indapamid	38

IV.	Diskussion	40
	1. Zur Methode	40
	2. Zu den Ergebnissen	41
V.	Zusammenfassung	49
VI.	Tabellen	50
VII.	Literaturverzeichnis	62
VIII.	Lebenslauf	71

I. EINLEITUNG

In Überlegungen zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie wurde als wesentlicher Faktor eine abnorme Ansprechbarkeit der Blutgefäße auf "normale" Reize hin postuliert, unter anderem von L.T. LAIS und M.S. BRODY (37), H. LABORIT und N. VALETTE (36) und T.R. HANSEN und D.F. BOHR (25).

An einer kaum überschaubaren Zahl der verschiedensten Modelle hat man versucht, bestimmten Aspekten bei der Entstehung dieser Krankheit näher zu kommen (F.P. FIELD et al. (19), L. VACEK (59), E.T. HOLLOWAY et al. (30), S. SHIBATA et al. (52), A. GROLLMANN und U.S.R. KRISHNAMURTY (24)).

So wurde für das Gefäßsystem hochdruckkranker Patienten und, vor allem, hypertensiver Labortiere eine Vielzahl funktioneller, anatomischer und biochemischer Veränderungen bekannt.

Die eigentlichen, der Hypertonie zugrundeliegenden pathogenetischen Prinzipien sind jedoch immer noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht am Modell isolierter Segmente von Ratten-Aorten einmal über die Kontraktionscharakteristik und zweitens über die Möglichkeiten zur Beeinflussung eben dieser Kontraktilität durch physiologische und pharmakologische Reize nähere Informationen zu bekommen.

Für Noradrenalin, Angiotensin II und Arginin-Vasopressin wurden dosisabhängige Kontraktionskurven ermittelt.

Noradrenalin-induzierte Kontraktionen von isolierten Gefäßen konnten durch verschiedene Diuretika und durch Indapamid gehemmt werden.

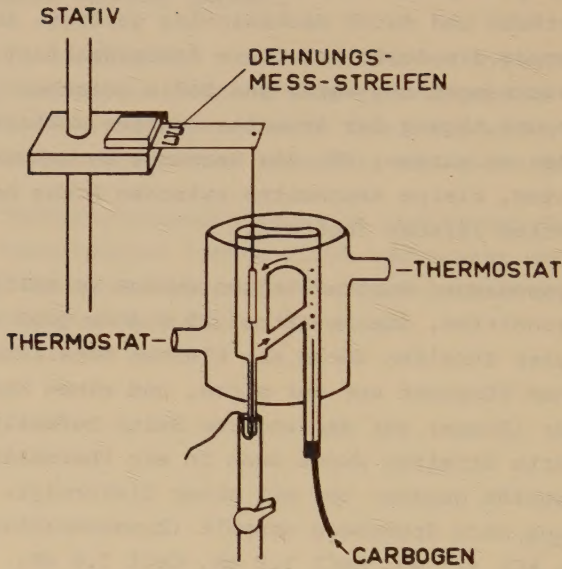
Die Ansprechbarkeit von Gefäßstreifen hypertoner Ratten auf pressorische Reize erwies sich gegenüber den Reaktionen der Präparate normotoner Tiere als erhöht. Auch die Reagibilität gegenüber Indapamid war gesteigert.

Eine Tachyphylaxieentstehung am isolierten Gefäß gegenüber Noradrenalin konnte nicht beobachtet werden, dagegen wurde eine ausgeprägte Tachyphylaxieentstehung gegenüber Arginin-Vasopressin gefunden.

II. MATERIAL UND METHODE

150 g bis 250 g schwere, männliche Wistar-Ratten wurden mit Äther betäubt und durch Nackenschlag getötet. Anschließend wurde die Aorta der Tiere freipräpariert. Je nach Versuchsanordnung wurde das Stück zwischen Arcus Aortae und Abgang der Arteriae renales weiterverarbeitet, oder es wurden, für die Versuche an mehreren Einzelsegmenten, kleine Abschnitte zwischen Arcus Aortae und den Arteriae Iliacae isoliert.

Aus den so gewonnenen Aortenanteilen wurden spiralige Streifen geschnitten, die im Mittel 25 x 4 mm groß waren. Je einer dieser Streifen wurde mit kleinen Metallhaken zwischen einem Fixpunkt auf der einen, und einem Kraft-Weg-Aufnehmer (Swema) auf der anderen Seite befestigt. Der so fixierte Streifen wurde dann in ein thermostatisiertes Glasgefäß gegeben und mit einer Elektrolyt-Glucose-Lösung nach Greenberg umspült (Zusammensetzung: NaCl 119 mM, KCl 4,7 mM, MgCl 1,2 mM, CaCl 1,6 mM, NaHCO₃ 24,9 mM, KH₂PO₄ 1,18 mM, Glucose 60 mM). Diese Lösung wurde ständig von einem Gasgemisch aus 95% O₂ und 5% CO₂ durchperlt. Alle Versuche wurden bei einer Temperatur von 37°C und einem pH von 7,4 ± 0,04 durchgeführt. Die Streifen wurden für etwa 90 bis 120 Minuten ohne jede Vorspannung in der Badelösung vorinkubiert. Dann wurde eine Vorspannung von 150 mg an jeden Streifen angelegt. Die Versuche wurden mit ansteigenden Konzentrationen von Pharmaka durchgeführt. Nach jedem Versuch wurde die Badelösung mehrere Male erneuert. Bis zum folgenden Experiment wurde eine Pause von 20 bis 30 Minuten eingelegt. Die Vorspannung wurde vor jedem neuen Durchgang auf den Ausgangswert korrigiert.



Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

Handelsübliches Noradrenalin ("Arterenol", Hoechst) wurde 1:10 000 verdünnt und dann in ansteigender Konzentration zu der Badelösung gegeben. Die Endkonzentrationen in der Lösung betrugen 0,25 bis 3 ng/ml.

Zu weiteren Versuchen wurde Angiotensin II verwendet: die Trockensubstanz ("Hypertensin", Ciba) wurde in Puffer gelöst und anschließend, ebenfalls mit Pufferlösung, verdünnt. Die Endkonzentrationen in der Badelösung betrugen 2,5 bis 250 ng/ml.

Zu der Versuchsreihe mit Arginin-Vasopressin (AVP) wurde die handelsübliche Substanz (AVP, Ferring) verwendet. Das bei -20°C gelagerte AVP wurde jeweils kurz vor dem Versuch aufgetaut und mit Pufferlösung verdünnt. Diese Stammlösung wurde während des ganzen Versuchs bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Die Endkonzentrationen in der Badelösung betrugen 0,4 bis 1,9 ng/ml.

Bei der Verwendung von Diuretika erwies sich folgendes Vorgehen als zweckmäßig: je 100 mg der Trockensubstanz (Amilorid, Clopamid, Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon) wurden in 100 ml Puffer gelöst, so daß sich in der Stammlösung eine Konzentration von 1 mg/ml ergab. Die Endkonzentrationen in der Badelösung betrugen für alle Substanzen 50 bis 200 $\mu\text{g/ml}$, außer für Amilorid, wo die Konzentrationen zwischen 5 und 25 $\mu\text{g/ml}$ lagen.

Die Ermittlung der Hemmkurven erfolgte auf diese Weise: zwei Ausgangskontraktionen auf Noradrenalin allein wurden bestimmt. Dann wurde, 5 Minuten vor Zugabe von Noradrenalin, eine definierte Menge des Diuretikums in die Badelösung gegeben. Die Kontraktion wurde abgewartet, die Badelösung mehrere Male erneuert, und bis zum nächsten Durchgang eine Pause von 30 Minuten eingelegt.

Die Versuche wurden jeweils mit ansteigenden Konzentrationen von Diuretika durchgeführt. Bei Indapamid erwies sich die jeweils frische Zubereitung der Lösung als extrem wichtig, da gelöstes Indapamid bei normalem Tageslicht schnell oxidiert und die zunächst gelbliche Lösung tiefschwarz wird. Außerdem ist die Herstellung einer Lösung bei Indapamid nicht so problemlos wie bei den anderen Substanzen, da Indapamid sich nur in leicht alkalischem Milieu löst.

Um bei Ratten einen Hypertonus zu induzieren, wurde von der in der Literatur öfter beschriebenen DOCA-Methode Gebrauch gemacht (LABORIT, H. et al. (36), MÖHRING, J. et al. (41), SELYE, H. (51)).

Junge, 150 g schwere, männliche Wistar-Ratten wurden in Äthernarkose unilateral nephrektomiert. Anschließend erhielten die Tiere alle 5 Tage Injektionen von 12,5 mg Desoxycorticosteronacetat (Doca, "Cortiron Depot", Schering) intraperitoneal. Das normale Trinkwasser wurde durch 1%ige Kochsalzlösung ersetzt, der freie Zugang dazu nicht eingeschränkt.

Das Trockenfutter, von dem sich die Tiere ad libitum bedienen konnten, wurde belassen.

Die Messungen zur Kontrolle des Blutdruckes wurden unblutig durchgeführt: der in einer Plexiglaskammer sitzenden Ratte wurde eine aufblasbare Gummimanschette über den Schwanz gestülpt, die über eine Registriervorrichtung mit einem elektronisch arbeitenden Verstärker verbunden war. Wurde nun die Gummimanschette auf etwa 20 mm Hg (Kontrolle über Manometer) aufgeblasen, so erhielt man eine Ruhepulskurve, die auf dem ebenfalls angeschlossenen Physioscript (Schwarzer) registriert wurde.

Wurde nun die Manschette weiter aufgepumpt, so wurde bei Erreichen des systolischen Blutdruckes die regelmäßige Pulskurve unterdrückt. Durch Vergleich mit der Quecksilbersäule erhielt man so den Blutdruck des Tieres.

III. ERGEBNISSE

1. Effekt pressorischer Substanzen auf isolierte Abschnitte von Aorten normotoner Ratten.

a) Noradrenalin

Bei insgesamt 9 Versuchen war eine erste Kontraktion des Präparates in zwei Fällen schon bei einer Konzentration von 0,25 ng/ml festzustellen; in den übrigen sieben Fällen setzten Kontraktionen erst bei 0,5 ng/ml ein. Unter ansteigenden Noradrenalinkonzentrationen kommt es zu einem ansteigenden Verlauf der Spannungskurve, die zwischen 0,5 und 2 ng/ml einen sehr steilen Verlauf nimmt und sich dann bei einer Kraftentwicklung von 55 mp hält.

KONTRAKTION

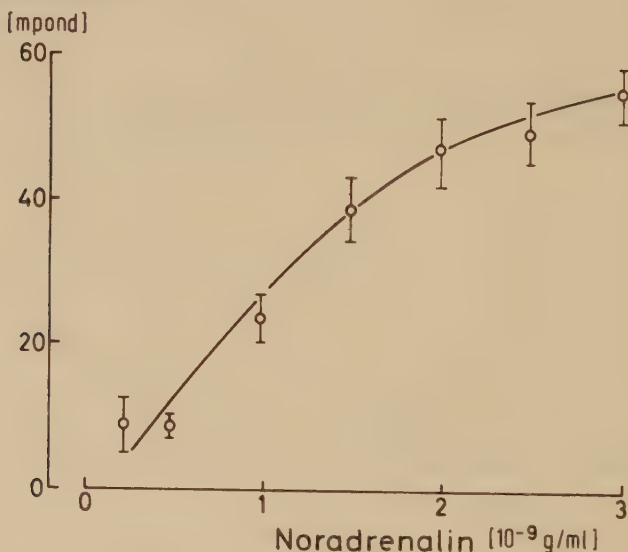


Abb. 1: Noradrenalin, Dosis-Wirkungskurve
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Wie in Abbildung 1 dargestellt, besteht bei niedrigen Noradrenalinkonzentrationen eine nahezu lineare Beziehung zwischen der Noradrenalin-Konzentration im Inkubationsmedium und der Kontraktionskraft des Gefäßstreifens.

b) Angiotensin II

Insgesamt wurden sechs Versuche durchgeführt. Dabei sprach ein Gefäßstreifen bereits auf eine Angiotensin II-Konzentration von 2,5 ng/ml an. Bei einem weiteren Präparat betrug die Schwellenkonzentration 7,5 mg/ml. Drei andere Präparate zeigten ein erstes Ansprechen auf Angiotensin II bei einer Konzentration von 12 ng/ml, ein Streifen erst bei 20 ng/ml.

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, verläuft die Konzentrations-Spannungskurve in ihrem ersten Abschnitt sehr steil, um sich dann, bei einer Angiotensin II - Konzentration von 100 ng/ml auf einem Plateau bei einer Spannung von etwa 40 mp einzupendeln. Die maximale Kontraktionskraft erreicht also nicht ganz die Werte, die unter der Stimulation mit Noradrenalin erzielt wurden.

KONTRAKTION

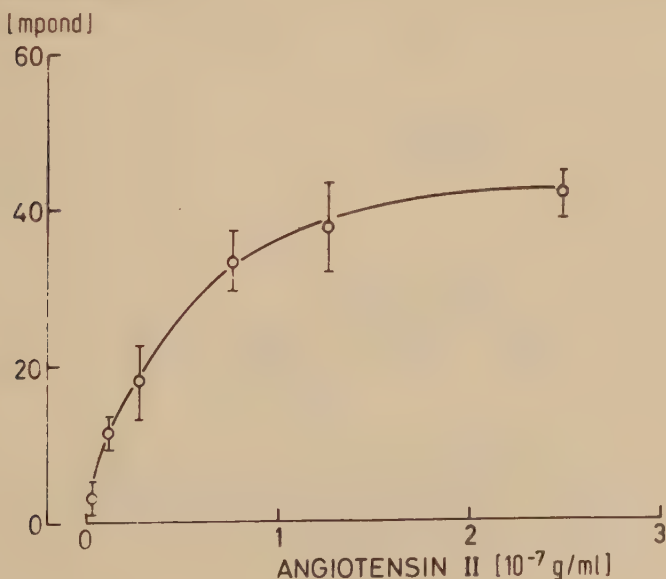


Abb. 2: Angiotensin II, Dosis-Wirkungskurve
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Die mit Noradrenalin und Angiotensin II erzielten Dosis-Wirkungskurven sind mit den Angaben in der Literatur durchaus vergleichbar.

BARTELSONE und NASMYTH benutzten zu ihren Versuchen am Aortenpräparat fast identische Noradrenalin-Konzentrationen (1-10 ng/ml), auch die erreichte Kraftentwicklung (20-100 mp) ist mit der hier erzielten durchaus vergleichbar (7).

Die hier verwendete Angiotensin II-Konzentration ist identisch mit der Menge, die WALTER und BASSENGE (61) für ihre Versuche an Rattengefäßen benutzten (100 ng/ml). Die hier erreichte Kraftentwicklung liegt allerdings niedriger als die, die von den genannten Autoren erzielt wurde. Sie ist aber durchaus vergleichbar mit den Werten, die von SOMLYO und SOMLYO (53) an der Kaninchenaorta festgestellt wurden.

c) Arginin-Vasopressin (AVP)

Sieben Versuche wurden durchgeführt. Davon zeigte sich bei vier Gefäßstreifen eine Schwellenkonzentration von etwa 0,4 ng/ml. Die anderen drei Gefäßpräparate zeigten erste Kontraktionen bei 0,7 ng/ml.

Wie auf Abbildung 3 ersichtlich, steigt die Kontraktionskurve bis etwa 1,5 ng/ml fast linear an, um dann auf einem angenäherten Plateau, bei einer erreichten maximalen Spannung von 25 mp, zu bleiben.

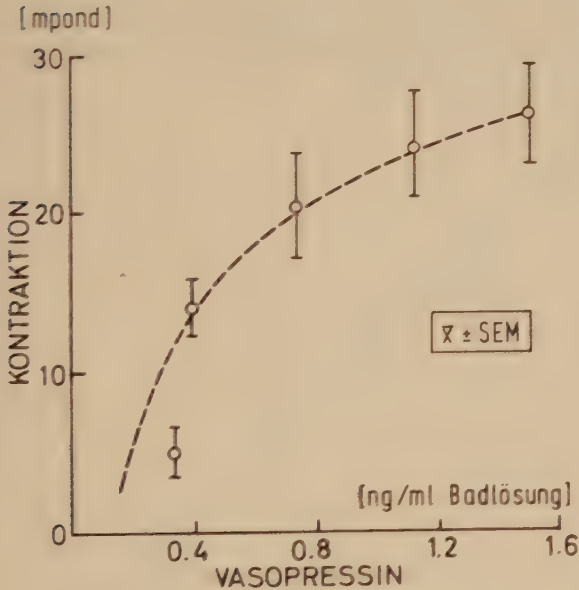


Abb. 3: Arginin-Vasopressin, Dosis-Wirkungskurve (Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Um sicherzugehen, daß die Konzentration im Reaktionsgefäß auch der errechneten entsprach, wurde in Proben aus der Badeflüssigkeit das AVP nach der Methode von UHLICH (57) im Radioimmunoassay bestimmt. Das analytische Ergebnis deckte sich mit dem errechneten.

Bei diesen Versuchen mit AVP ist es nicht gelungen, eine Schwellenkonzentration mit auch nur annähernd physiologischen Werten (der AVP-Spiegel im menschlichen Plasma liegt im Picogramm-Bereich) zu erreichen.

Da jedoch AVP im menschlichen Körper nie allein unter physiologischen Bedingungen systemisch meßbar pressorisch wirksam ist, wurde der im folgenden beschriebene Versuch zur Potenzierung der Noradrenalin-Wirkung durch kleine Dosen AVP angeschlossen.

d) Noradrenalin und Arginin-Vasopressin

Zunächst wurde jeweils ein Ausgangswert aus zwei Ausgangskontraktionen auf Noradrenalin als alleinigen Pressor bestimmt. Die Zugabe von AVP erfolgte immer zwei Minuten vor der Zugabe von Noradrenalin.

Die graphische Darstellung in Abbildung 4 zeigt den Wert der Ausgangskontraktion auf Noradrenalin allein als 100%. Alle dann erhaltenen Werte wurden auf diesen Basiswert bezogen.

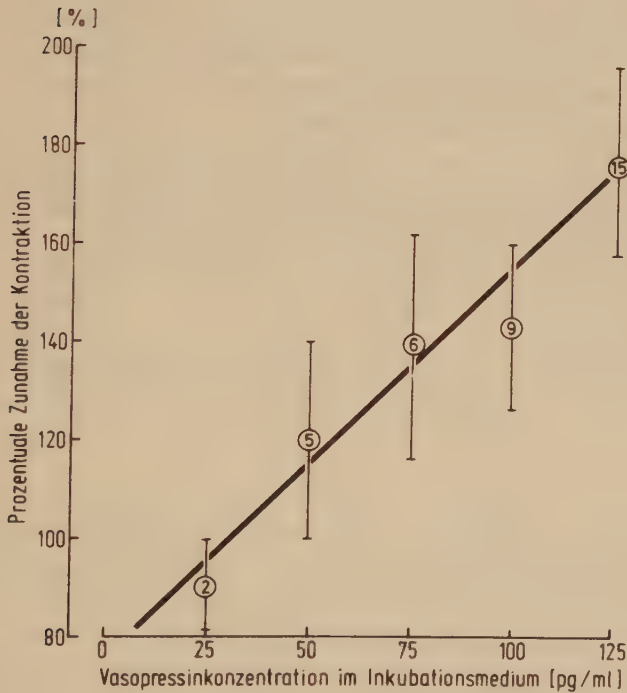


Abb. 4: Noradrenalinwirkung wird durch Vasopressin potenziert.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Bei einer AVP-Konzentration von 50 pg/ml ergibt sich bereits eine geringgradige Steigerung der Ausgangskontraktion um etwa 20%. Bei 75 pg/ml AVP in der Badelösung beträgt diese Steigerung bereits 40% und bei 125 pg/ml etwa 75%.

Die Steigerung um 20% wurde in 5 Versuchen (bei 5 durchgeführten Experimenten), die Steigerung um 40% in 6 Versuchen (bei 6 durchgeführten Experimenten) und die Steigerung um 75% in 15 Fällen (bei 15 durchgeführten Experimenten) gefunden.

Es ergeben sich aus diesem Versuch also deutliche Effekte von AVP auf die noradrenalin-induzierten Kontraktionen, und zwar bei AVP-Konzentrationen, die allein zu keinerlei Kontraktionen geführt haben.

In diesen Experimenten bewegen sich die noradrenalin-potenzierenden AVP-Konzentrationen in vitro schon nahe an dem Bereich, der unter bestimmten Bedingungen auch in vivo (Streß) erreicht wird.

2a) Noradrenalinwirkung an der unterteilten Rattenaorta

Vorversuche wurden unternommen, in denen die Rattenaorta in vier Stücke geteilt verwendet wurde. Die Aufteilung des Gefäßes erfolgte in dieser Weise: Abschnitt 1 vom Arcus aortae bis zur Hälfte der Aorta descendens, Abschnitt 2 vom Ende des Abschnittes 1 bis zum Zwerchfell, Abschnitt 3 vom Zwerchfell bis unterhalb des Abganges der Aa. renales, Abschnitt 4 vom Ende des Abschnittes 3 bis zur Aortengabel.

Aufgrund dieser Ergebnisse (Tabelle 5), die auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Teilen ober- und unterhalb des Zwerchfells hinwiesen, wurden nun Versuche mit zweifach unterteilten Gefäßen durchgeführt.

Diese Zweiteilung erfolgte in der bereits geschilderten Weise: das erste Teilstück reichte vom Arcus Aortae bis zum Zwerchfell, das zweite vom Zwerchfell bis zur Aortengabel, wobei jedes Stück spiralig aufgeschnitten wurde. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Teile war bereits früher beschrieben worden (SOMLYO et al., 53), das Ausmaß dieser unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf pressorische Reize, besonders auf Vasopressin, bisher jedoch noch nicht detailliert untersucht und dokumentiert worden.

Zur übersichtlicheren Darstellung wurde bei der graphischen Auftragung der eigenen Versuche ein %-Schema verwendet. Die größte, von einem Gefäß erreichte Kontraktionsamplitude wurde gleich 100% gesetzt. Alle anderen Werte, die von den beiden Präparaten des gleichen Gefäßes erreicht wurden, sind auf diese Werte bezogen worden.

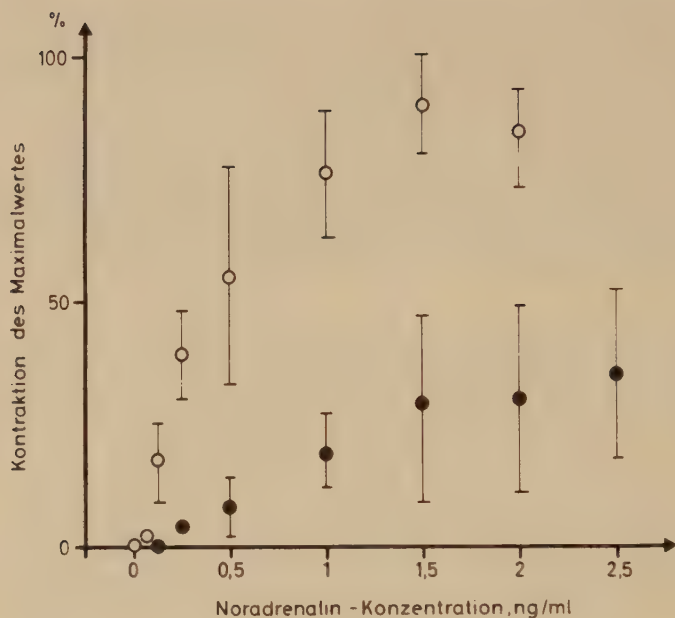


Abb. 5: Noradrenalin Dosis-Wirkungskurve an unterteilten Gefäßen.

○ = oberer Abschnitt
● = unterer Abschnitt

(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Bei vier untersuchten Gefäßen zeigt das Ergebnis sehr deutlich, daß die unteren Abschnitte der Aorta auf dieselbe Menge Noradrenalin eine wesentlich geringere Reaktion zeigen als die Gefäßstreifen, die aus der oberen Hälfte gewonnen wurden.

Auch der Schwellenwert, bei dem ein erstes Reagieren der Gefäßpräparate zu registrieren war, ist deutlich unterschiedlich: er liegt beim oberen Gefäßabschnitt bei 0,125 ng/ml, dagegen ist er beim unteren Abschnitt auf das Doppelte (0,250 ng/ml) erhöht.

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, liegt bei einer Noradrenalin-Konzentration von 0,5 ng/ml der Vergleichswert für die Kontraktionsamplitude der oberen Abschnitte bei 55% des Maximalwertes, der der unteren Teile erst bei 8%. Bei 1 ng/ml Noradrenalin lauten die Werte 76% gegenüber 19%, bei 1,5 ng/ml Noradrenalin 90% zu 28% und bei 2,5 ng/ml Noradrenalin 100% zu 35%.

Damit erreicht der untere Aortenabschnitt bei gleichem Reiz nicht einmal 50% der Kontraktionsamplitude des oberen Teils (Tabelle 6).

2b) Arginin-Vasopressin-Wirkung an der unterteilten Ratten-aorta

Nachdem eine abgestufte Ansprechbarkeit der Rattenaorta auf Noradrenalin nachgewiesen war, wurde untersucht, ob ein ähnliches Verhalten auch nach AVP-Gabe zu beobachten sein würde.

Die Unterteilung in supra- und infraphrenischen Bereich wurde beibehalten, ebenso die Darstellungsweise in % des erreichten Maximalwertes.

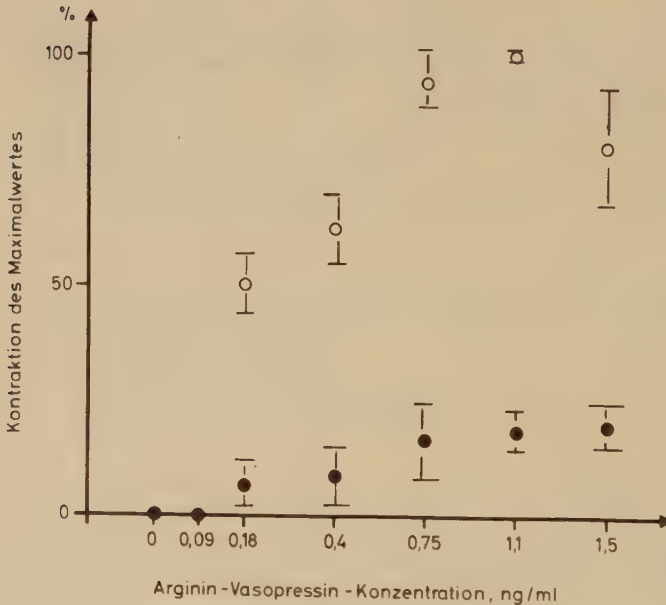


Abb. 6: AVP-Wirkungskurve an der unterteilten Rattenaorta
○ = oberer Abschnitt
● = unterer Abschnitt
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Wie aus Abbildung 6 (Tabelle 7) hervorgeht, ergibt sich prinzipiell das gleiche Bild wie bei den Versuchen mit Noradrenalin. Der untere Gefäßabschnitt antwortete auf die gleichen pressorischen Reize mit wesentlich geringeren Kontraktionen als der obere.

Die erzielten Werte verdeutlichen dies in der Gegenüberstellung: bei einer AVP-Konzentration von 0,18 ng/ml betrug die Kontraktion des oberen Abschnittes 50% des Maximalwertes gegenüber 6% des unteren. Bei 0,4 ng/ml betragen die Werte 62% gegenüber 7,5%, bei 0,75 ng/ml 97% gegenüber 16%, bei 1,1 ng/ml 100% gegenüber 18%.

Der untere Gefäßabschnitt erreicht also nicht einmal 20% der Kontraktionsamplitude des oberen bei gleichem Reiz durch AVP.

3. Kontraktilitätsänderungen von Aortenstreifen normotoner Tiere durch Diuretika.

a) Noradrenalin - Amilorid

In der graphischen Darstellung (Abbildung 7) wurde die Ausgangskontraktion, die auf Noradrenalin allein erfolgte, wieder gleich 100% gesetzt. Die anderen Werte wurden jeweils darauf bezogen.

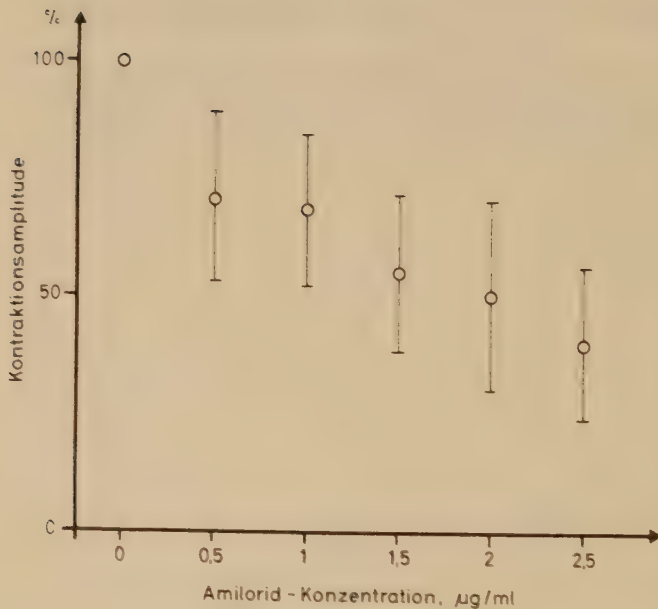


Abb. 7: Amilorid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen (Mittelwert und 1-s-Bereich)

Die Ergebnisse (siehe auch Tabelle 8) lauten wie folgt: Bei einer Amilorid-Konzentration von $0,5 \mu\text{g/ml}$ wird die Ausgangskontraktion von 100% auf 71% ($\pm 18\%$) gesenkt. Bei $1 \mu\text{g/ml}$ Amilorid beträgt dieser Wert 68% ($\pm 16\%$), bei $1,5 \mu\text{g/ml}$ 55% ($\pm 17\%$), bei $2 \mu\text{g/ml}$ 50% ($\pm 20\%$) und bei $2,5 \mu\text{g/ml}$ 40% ($\pm 16\%$).

So ergibt sich aus den durchgeführten sechs Versuchen eine eindeutige dosisabhängige Hemmung von noradrenalin-induzierten Kontraktionen durch Amilorid.

Die Hemmung von pressor-induzierten Kontraktionen durch Amilorid wurde auch mit Angiotensin als pressorisch wirksamem Pharmakon untersucht (Tabelle 9).

Hierzu wurden sieben Versuche durchgeführt. Die Angiotensin-Konzentration betrug jeweils 125 ng/ml . Die Ausgangskontraktion wurde, wie schon in den Versuchen vorher, durch den Mittelwert aus zwei Vorversuchen bestimmt.

Die Amilorid-Konzentration lag in diesen Versuchen um eine Zehnerpotenz höher als in denen mit Noradrenalin als Pressor. Dementsprechend verläuft die Kurve, im Vergleich zu der mit Noradrenalin erzielten, steiler, bleibt aber prinzipiell mit den vorher beschriebenen Ergebnissen vergleichbar.

Bei einer Konzentration von $5 \mu\text{g/ml}$ wurde der Wert der Ausgangskontraktion auf 66% ($\pm 21\%$) gesenkt. Bei einer Amilorid-Konzentration von $10 \mu\text{g/ml}$ betrug der Wert nur noch 50% ($\pm 18\%$) des Ausgangswertes. Bei $15 \mu\text{g/ml}$ Amilorid war der Wert auf 59% ($\pm 18\%$), bei $20 \mu\text{g/ml}$ auf 32% ($\pm 13\%$) und bei $25 \mu\text{g/ml}$ auf 24 ($\pm 8\%$) gesunken. Diese Werte sind in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

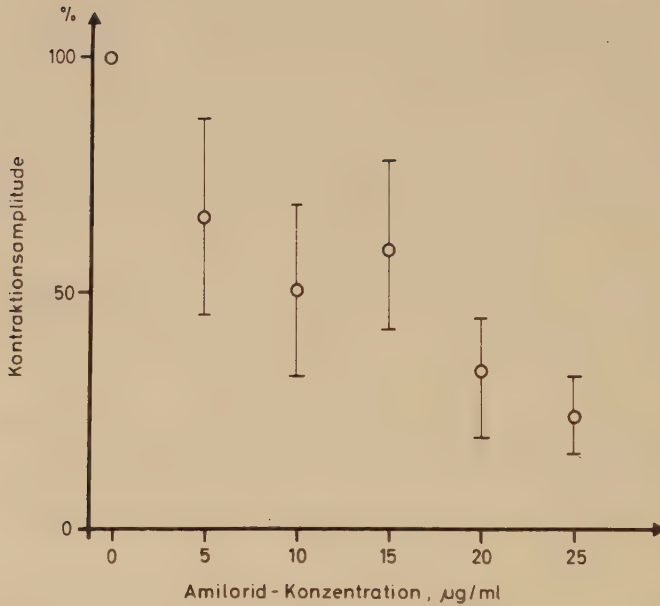


Abb. 8: Amilorid-bedingte Hemmung angiotensin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Da die Herabsetzung der pressor-induzierten Kontraktionen durch ein Diuretikum bei Noradrenalin und Angiotensin gleichsinnig verlief, wurde in den weiteren Versuchen unter Verwendung von Diuretika auf Angiotensin als Pressor verzichtet und nur noch der Einfluß auf die noradrenalin-induzierten Kontraktionen untersucht.

b) Noradrenalin - Hydrochlorothiazid

Die Darstellungsweise entspricht der schon unter 'Amilorid' beschriebenen: die aus zwei Vorversuchen bestimmte Ausgangskontraktion wurde wieder gleich 100% gesetzt und alle nach Zugabe des Diuretikums gewonnenen Werte darauf bezogen.

Es ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 9, Tabelle 10):

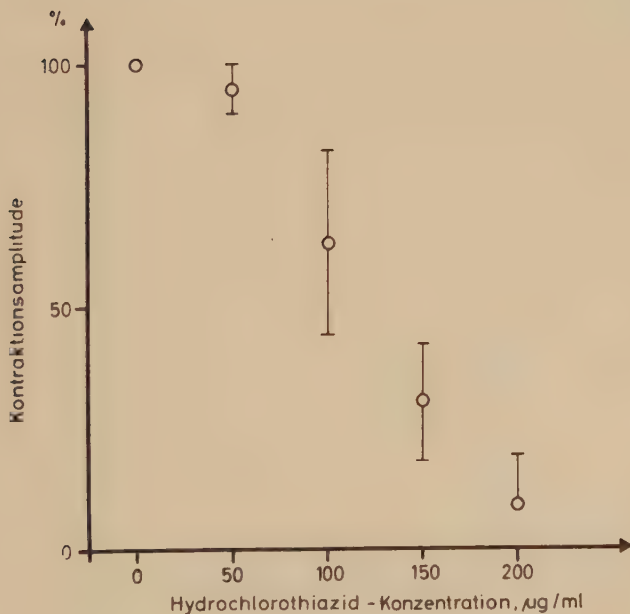


Abb. 9: Hydrochlorothiazid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich).

Bei einer Konzentration von 50,ug/ml Hydrochlorothiazid wurden noch 95% ($\pm$ 5%) der Ausgangskontraktion erreicht. Bei 100,ug/ml betrug dieser Wert noch 63% ($\pm$ 19%). Bei 150,ug/ml wird die Kontraktion allerdings schon entscheidend unter die 50%-Marke gesenkt: der erreichte Wert beträgt nur noch 30% ($\pm$ 12%) des Ausgangswertes. Eine Konzentration von 200,ug/ml Hydrochlorothiazid unterdrückt die Kontraktion des Gefäßstreifens schon fast vollständig: es wurde eine Senkung der Kontraktionsamplitude auf 8% ($\pm$ 11%) beobachtet.

c) Noradrenalin - Clopamid

Bei einer Clopamid-Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ konnte keine Verkleinerung der Kontraktionsamplitude festgestellt werden. Bei 100 $\mu\text{g/ml}$ betrug die Kontraktion von 80% des Ausgangswertes ($\pm 11\%$), bei 150 $\mu\text{g/ml}$ 50% ($\pm 20\%$). Bei einer Clopamid-Konzentration von 200 $\mu\text{g/ml}$ betrug die Kontraktion nur noch 44% ($\pm 40\%$) des Ausgangswertes.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 und in Abbildung 10 dargestellt.

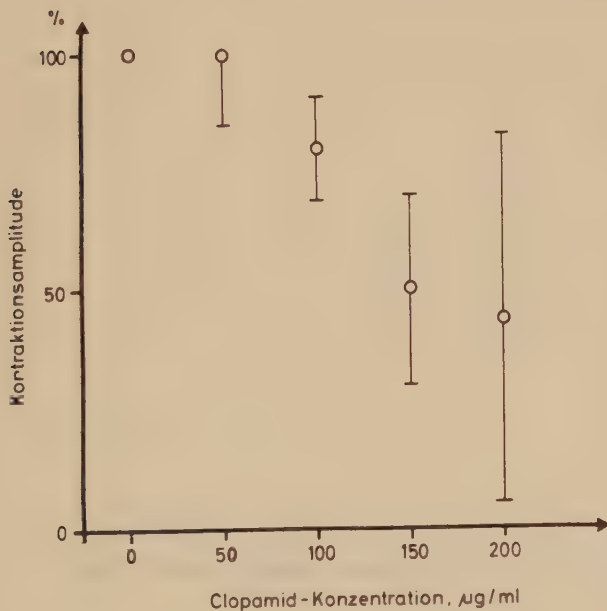


Abb. 10: Clopamid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich).

d) Noradrenalin - Chlorthalidon

Für Chlorthalidon ergibt sich aus sieben Versuchen folgender Verlauf der Hemmkurve:

Bei einer Konzentration von 50, $\mu\text{g/ml}$ beträgt die Kontraktion nur noch 73% (+ 18%) des Ausgangswertes. Bei 100, $\mu\text{g/ml}$ ist die Kontraktion auf 64% (+ 9%) gesunken, bei 150, $\mu\text{g/ml}$ auf 52% (+ 15%) und bei 200, $\mu\text{g/ml}$ Chlorthalidon auf 41% (+ 20%).

Der Verlauf der Hemmkurve (Tabelle 12) wurde in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

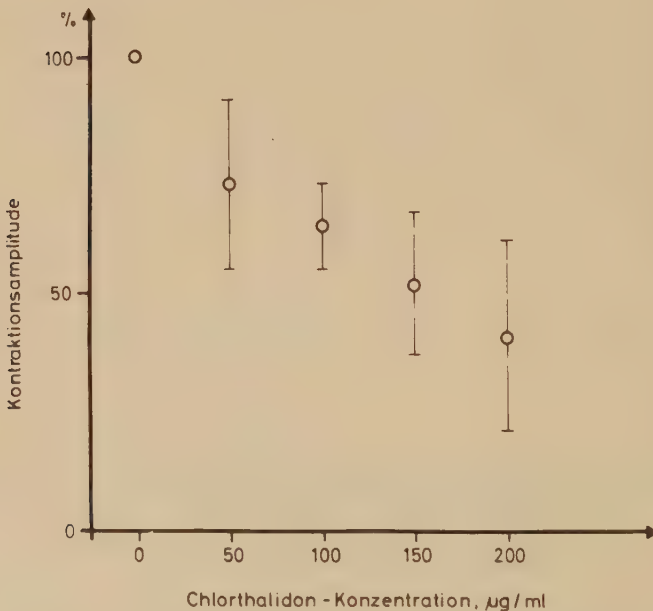


Abb. 11: Chlorthalidon-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Hemmkurven, die durch Diuretika erzielt wurden, alle einen qualitativ gleichartigen Verlauf nehmen, alle Substanzen reduzieren die nach Noradrenalin auftretenden Kontraktionen.

Eine Ausnahme bildet Amilorid, von dem eine weitaus geringere Konzentration nötig war, um eine den anderen Substanzen vergleichbare Unterdrückung der pressor-induzierten Kontraktionen zu erreichen.

4. Noradrenalin - Indapamid

Indapamid (4-Chlor-N-2-methyl-indoliny1-3-sulfamoyl-benzamid), ein neues Antihypertensivum, wurde als Reinsubstanz von der Firma Servier, Frankreich, zur Verfügung gestellt.

Das Verfahren zur Erlangung der Hemmkurve war dasselbe wie bei den vorher beschriebenen Versuchen zur Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen durch Diuretika: auch bei Indapamid erwies sich eine Inkubationszeit von 5 Minuten als ausreichend, um eindeutige Ergebnisse zu erzielen.

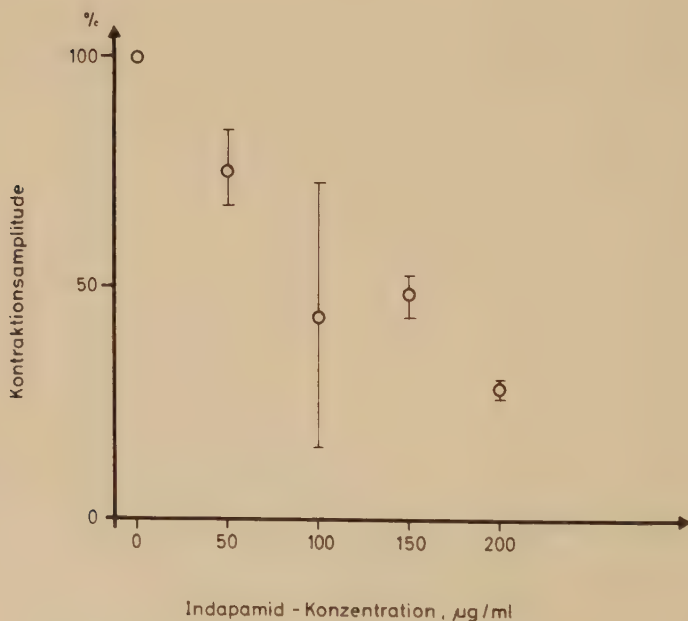


Abb. 12: Indapamid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Wenn man die Ausgangskontraktion, die durch Mitteln der Werte aus zwei Vorversuchen bestimmt wurde, gleich 100% setzt, so wurde nach Zugabe von 50 $\mu\text{g/ml}$ Indapamid eine Herabsetzung des Wertes auf 75% ($\pm 8\%$) beobachtet. Bei einer Indapamid-Konzentration von 100 $\mu\text{g/ml}$ betrug dieser Wert 43% ($\pm 28\%$), bei einer Zugabe von 150 $\mu\text{g/ml}$ 48% ($\pm 4\%$) und bei 200 $\mu\text{g/ml}$ Indapamid waren nur noch 28% ($\pm 1\%$) der ursprünglichen Kraftentwicklung festzustellen (Tabelle 13).

Angiotensin II - Indapamid

Ergänzend wurde die Frage untersucht, ob der Effekt von Indapamid auf angiotensin II-induzierte Kontraktionen qualitativ mit der Wirkung auf noradrenalin-induzierte Kontraktionen vergleichbar ist oder ob qualitative Unterschiede zwischen beiden Versuchsan-sätzen bestehen.

Das experimentelle Vorgehen wurde bereits beschrieben. Die Ausgangskontraktion auf eine definierte Menge Angiotensin II (12,5 ng/ml bzw. 125 ng/ml) wurde wieder gleich 100 % gesetzt.

Bei einer Indapamid-Konzentration von 50,ug/ml sank die Kontraktion der Gefäßstreifen auf 81% ($\pm$ 13%) ab. Eine Zugabe von 100,ug/ml senkte die Ausgangskontraktion auf 63% ($\pm$ 16%). Bei 150,ug/ml betrug dieser Wert noch 57% ($\pm$ 26%) und bei 200,ug/ml nur noch 28% ($\pm$ 20%).

Die Werte sind in Abbildung 13 graphisch dargestellt, die genauen Werte gibt Tabelle 14 wieder.

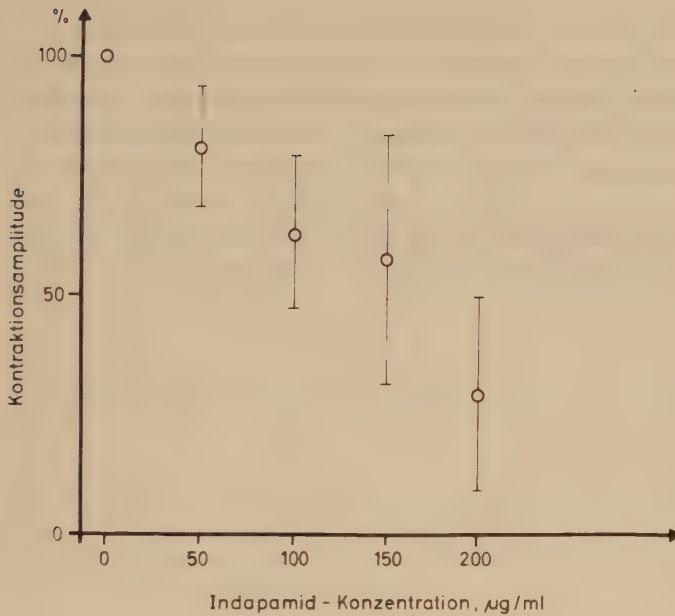


Abb. 13: Indapamid-bedingte Hemmung angiotensin-induzierter Kontraktionen.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Wie aus der graphischen Darstellung zu ersehen ist, verläuft die Hemmkurve, die durch Indapamid verursacht wird, bei angiotensin-induzierten Kontraktionen, verglichen mit noradrenalin-induzierten Kontraktionen, fast identisch.

5. Anti-Tachyphylaxie-Versuche

Um dem Einwand zu begegnen, daß bei den vorliegenden Versuchen zur Kontraktionshemmung durch Diuretika und Indapamid nur eine Ermüdung und Minderung der Ansprechbarkeit des Gefäßpräparates auf wiederholte Substanz-Zugabe gemessen worden sei und somit die Ergebnisse verfälscht worden seien, wurden einige zusätzliche Experimente durchgeführt. Diese zeigen, daß keine Tachyphylaxie auf Noradrenalin nachweisbar ist.

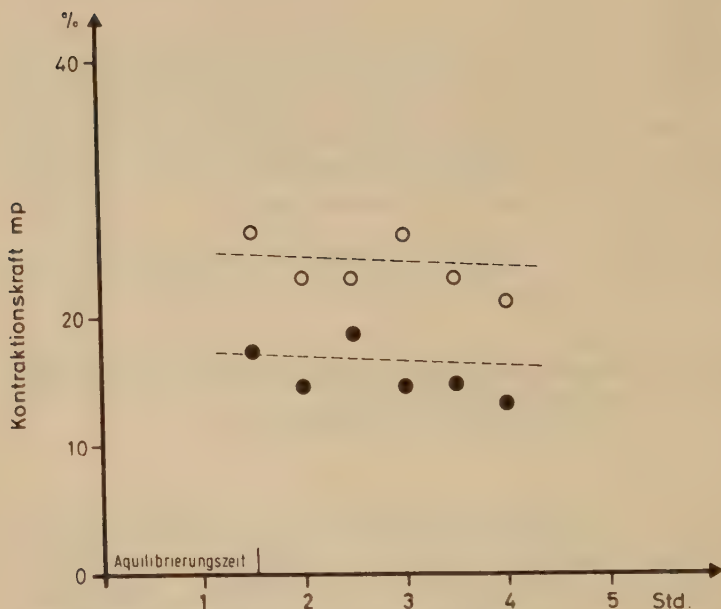


Abb. 14: Versuche zur Tachyphylaxieentstehung auf wiederholte Stimulation mit Noradrenalin.

An zwei Gefäßstreifen wurde nach einer 90-minütigen Äquilibrierungszeit wiederholt 0,25 µg/ml Noradrenalin zur Badelösung gegeben. Die Kontraktion auf diesen Reiz wurde abgewartet, die Badelösung mehrere Male erneuert und dann jeweils eine Pause von 30 Minuten eingelegt. Dieses Vorgehen wurde insgesamt 6 mal durchgeführt; der Gesamtversuch war also nach vier Stunden beendet.

In der graphischen Darstellung (Abbildung 14) wurde die Kontraktionskraft des Gefäßpräparates (in Millipond) gegen die Zeit (in Stunden) aufgetragen.

Dabei werden zwar kleinere Schwankungen in der Amplitudengröße erkennbar; eine signifikante Verminderung der Kontraktion ist nicht zu erkennen.

Damit zeigt sich, daß in den vorliegenden Experimenten eine Tachyphylaxieentstehung auf wiederholte Noradrenalin-Gabe am isolierten Streifenpräparat der Ratten-aorta nicht nachzuweisen ist.

Wiederholte Stimulation mit Arginin-Vasopressin

Die in der Literatur mitgeteilten Befunde zur AVP-Tachyphylaxie sind sehr diskrepant; es lag daher nahe, in dem hier vorliegenden Modell gezielt dieser Frage nachzugehen. Das Vorgehen war das gleiche wie bei den Versuchen zum Ausschluß einer Noradrenalin-Tachyphylaxie; im Unterschied dazu wurden lediglich zwischen den einzelnen Zeitpunkten der AVP-Zugabe Pausen von 45 Minuten eingehalten.

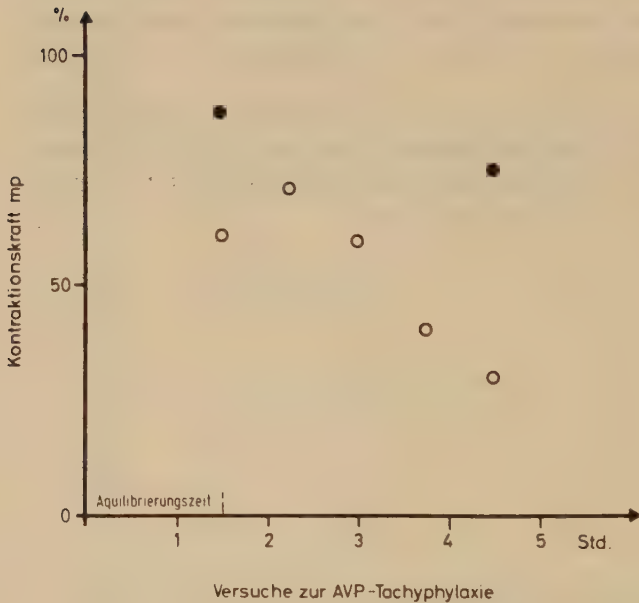


Abb. 15: Wiederholte Stimulation mit AVP

- o = Zugabe von AVP alle 45 Minuten
- = Zugabe von AVP nur am Anfang und am Ende des Versuchs

Als Stimulationskonzentration wurde eine AVP-Konzentration von 18,75 μ g/ml gewählt.

Der an drei Präparaten durchgeführte Versuch (Abbildung 15, Tabelle 16) zeigt eine ausgeprägte Ermüdbarkeit der Gefäße, die sich in einem steilen Abfall der Kontraktionsamplitude schon nach der dritten AVP-Zugabe zeigt.

Bei diesen Versuchen wurde ein Gefäßstreifen als "Kontrolle" mitgeführt. Das heißt, zu diesem Kontrollpräparat wurde nur am Anfang und am Ende, also insgesamt zweimal, eine standardisierte Dosis AVP in die Badelösung gegeben. Der Vergleich zwischen dem Kontrollgefäß und den drei anderen Präparationen, die alle 45 Minuten mit AVP zur Kontraktion gebracht wurden, zeigt eindeutig, daß am isolierten Rattenaorten-Gefäßstreifen bei der vorliegenden Versuchsanordnung eine ausgeprägte Tachyphylaxie auf wiederholte pressorische Arginin-Vasopressin-Gabe besteht.

6a) Noradrenalin-Wirkung an Gefäßpräparaten DOCA-hypertensiver Ratten

Männliche Wistar-Ratten wurden, wie schon beschrieben, nach unilateraler Nephrektomie mit Desoxycorticosteronacetat behandelt. Nach etwa vier Wochen hatten die Tiere einen Hochdruck von 180 mm Hg (± 10 mm) entwickelt und konnten in den Versuchen verwendet werden.

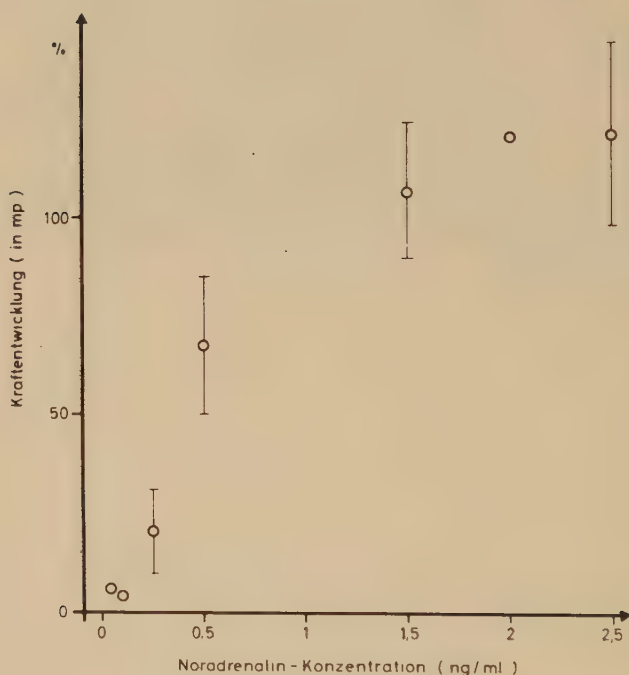


Abb. 16: Noradrenalin-Wirkung an Gefäßen DOCA-hypertoner Ratten
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Der Versuchsaufbau und die Präparation der Aortenstreifen verliefen wie bereits beschrieben.

Bei zwei Präparaten lag die Schwelle zur Kontraktion bereits bei einer Noradrenalin-Konzentration von 0,05 ng/ml, wobei die Kontraktion 5 mp betrug. Bei 0,1 ng/ml betrug die Kontraktion 4,4 mp, bei 0,25 ng/ml 20,5 mp (+ 11,3). Im weiteren Verlauf der Dosis-Wirkungskurve für Noradrenalin ergaben sich folgende Werte (Abbildung 16, Tabelle 17): Bei 0,5 ng/ml beträgt die erreichte Kontraktionskraft 67,2 mp (+ 17,6), bei 1,5 ng/ml 106,9 (+ 17,3), bei 2 ng/ml 120 (+ 0) und bei 2,5 ng/ml 121,1 mp (+ 23,1).

Wenn auch die Schwellenkonzentration für Noradrenalin an den Gefäßen unterschiedlich war, ließ sich doch feststellen, daß alle Streifen bei einer Konzentration von 0,25 ng Noradrenalin/ml kontraktile Aktionen zeigten; zwei Gefäßpräparate sogar schon bei 0,05 ng/ml. Die erreichte Dosis-Wirkungskurve verläuft steil: bei 2 ng/ml scheint die maximale Kontraktionsfähigkeit erreicht zu sein: der Wert der entwickelten Kraft bleibt bei etwa 120 mp auf einem Plateau.

6b) Noradrenalin - Indapamid am Gefäßstreifen der DOCA-hypertensiven Ratte

In vier Versuchen, die jeweils mit einer Noradrenalin-Konzentration von 2,5 ng/ml im Inkubationsmedium durchgeführt wurden, konnte bei Zugabe von 50 µg/ml Indapamid eine Senkung des Ausgangswertes von 100% auf 62% ($\pm 12\%$) beobachtet werden. Bei einer Indapamid-Konzentration von 100 µg/ml betrug die Kontraktionsamplitude nur 36% ($\pm 8\%$) des Ausgangswertes. Bei 150 µg/ml betrug dieser Wert noch 10% ($\pm 1\%$) und bei 200 µg/ml nur noch 2% ($\pm 2\%$). Die erzielte Hemmkurve ist in Abbildung 17 (Tabelle 18) dargestellt.

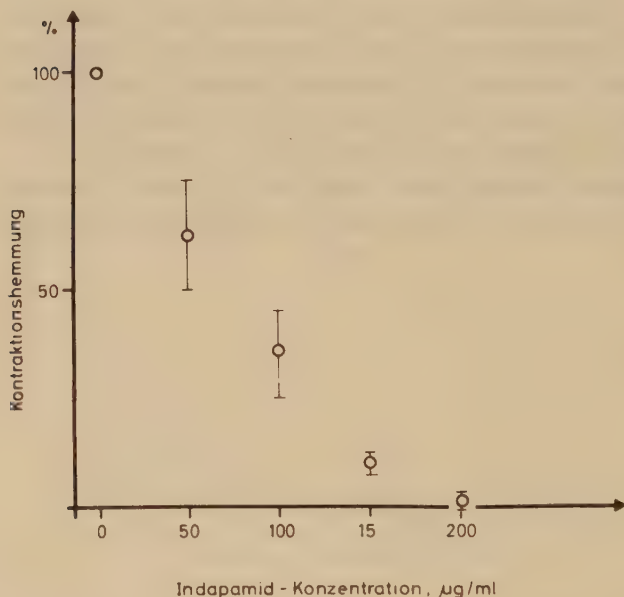


Abb. 17: Noradrenalin-Indapamid am Gefäß der DOCA-hypertonen Ratte.
(Mittelwerte und 1-s-Bereich)

Eine so starke Hemmung von pressor-induzierten Kontraktionen hatte bei Aortenstrips normotensiver Ratten nicht festgestellt werden können.

IV. DISKUSSION

1. Zur Methode

Äquilibrierungszeit

Untersuchungen an lebenden, isolierten Gefäßstreifen basieren auf einigen wichtigen, fundamentalen Bedingungen, die in der Literatur öfter beschrieben werden.

Schon B.M. ALTURA wies darauf hin, daß eine Äquilibrierungszeit von mindestens einer Stunde nötig ist, um die volle Reagibilität der Gefäße wiederherzustellen (3). Dies wurde auch von anderen Autoren bekräftigt (21). Die Ursache hierfür stellt nach D.F. BOHR ein Ungleichgewicht des Natrium-Kalium-Quotienten der Membran dar, das durch mechanische Alterationen des Gefäßpräparates verursacht wird (12). Möglicherweise muß sich auch der Calcium-Gehalt der Zellmembran nach der Präparation wieder äquilibrieren (3, 21, 4, 5, 11, 12, 14, 27, 28, 31, 62).

Die durch die Literatur bekannten Tatsachen können durch eigene Erfahrung nur bestätigt werden: Bei ersten Vorversuchen wurde festgestellt, daß ohne Vorinkubationszeit von 60 bis 90 Minuten kein Ansprechen der Aorta auf pressorische Reize hin zu verzeichnen war. Erst nach der Äquilibrierungszeit konnten Kontraktionen der Präparate registriert werden.

Vorspannung

Über die Größe derselben finden sich in der Literatur sehr weit voneinander abweichende Angaben. Während VOTH und AGSTEN (60) eine Vorspannung von 800 mg an ihre

Präparation von der Pfortader der Ratten anlegten, verwendeten HANSEN und BOHR bei ihren Untersuchungen an den Aa. femorales von Ratten (25) eine passive Spannung von 300 mg. BARTELSTONE und NASMYTH (8) arbeiteten an ihren Aorten-Streifen der Ratte sogar mit einer Vorspannung von einem Gramm. Bei dem Versuch, an der hier verwendeten Präparation ebenfalls eine Vorspannung von einem Gramm zu verwenden, konnten keinerlei Ausschläge des Meßgerätes registriert werden. Eine Vorspannung von 150 mg erwies sich als ausreichend für die Vordehnung zur Messung von pressorbedingten Kontraktionen der Gefäßstreifen.

2. Zu den Ergebnissen

Zu Angiotensin II-induzierten Kontraktionen

Wie schon erwähnt, ergeben sich in den Versuchen von WALTER und BASSENGE (61), die mit Angiotensin II an isolierten Rattengefäßen durchgeführt wurden, maximale Kontraktionen, die bei etwa 200 mg lagen. Diese Werte wurden bei den hier durchgeführten Versuchen nicht erreicht. Ob sich die Unterschiede dadurch erklären lassen, daß die Gefäßstreifen aus verschiedenen Stromgebieten stammen (Aorta gegenüber Aa. carotides, renales, Coronargefäßen), kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Zu Arginin-Vasopressin-induzierten Kontraktionen

Hierzu liegen aus der Literatur sehr unterschiedliche Angaben vor: ALTURA et al. (6) fanden bei einer AVP-Konzentration von 500 mU/ml an Aortenstreifen von Kaninchen keine Kontraktionen, wogegen SOMLYO et al. (53) an der Kaninchenaorta bei 0,02 Units/ml (20 mU/ml) deut-

liche Kontraktionen feststellen. Andererseits werden Befunde von SCHMIDT et al. mitgeteilt (50), bei denen schon 1 bis 2 mU (2,5 bis 5 ng) AVP genügten, um an der isolierten, perfundierten Ohrarterie des Kaninchens deutliche Effekte hervorzurufen.

Bei den hier durchgeführten Versuchen hatten schon Dosen von etwa 1 ng/ml deutliche Effekte auf isolierte Gefäße. DA SAAMELI (48) vermutet, daß die vasokonstriktorische Wirkung von AVP hauptsächlich an den kleinen Gefäßen effektiv wird, wäre es denkbar, daß periphere Gefäße von Ratten auf noch geringere Dosen von AVP reagieren.

Zur Potenzierung der AVP-induzierten Kontraktionen

Schon BÖRNER (1915) und KEPINOW (1912) (13, 32) fanden, daß Extrakte aus Hypophysen die Antwort auf pressorische Reize von Catecholaminen beeinflussten. Bestätigt wurden diese Angaben durch mehrere Untersucher, so z.B. HAZARD (26), KING (34), STAVRAKY (54). CHENOWETH zeigte die Umkehrung dieses Phänomens, nämlich die Potenzierung von vasopressin-induzierter Pressoraktivitäten durch Catecholamine (15).

Die AVP-Dosen, die in diesen Versuchen verwendet wurden, lagen allerdings weit über dem physiologischen Spiegel, der bei $3,4 \pm 2,2$ pg/ml liegt (UHLICH et al., 57). BARTELSTONE und NASMYTH gelang es, mit Konzentrationen von 100 bis 400 mU/ml Badelösung (250 bis 1000 pg/ml) am isolierten Aortenpräparat der Ratte Potenzierungen von catecholamin-induzierten Kontraktionen zu erzielen (7).

In den hier vorliegenden Versuchen wurden eindeutige Ergebnisse, wozu Erhöhungen der Kontraktionsamplitude

auf das Eineinhalbfache gerechnet werden, schon bei AVP-Konzentrationen von 100 pg/ml erzielt. Bei 125 pg/ml erreichte die Kontraktion sogar 180% des Ausgangswertes.

Vielleicht konnte hierbei sogar ein in vivo stattfinden-der Vorgang in vitro nachempfunden werden: aus neueren Untersuchungen von I. FELSL (18) geht hervor, daß die ADH (= AVP) - Sekretion des Menschen im Streß um ein Vielfaches gesteigert ist. In ihren Versuchen konnten im menschlichen Plasma Werte bis zu 120 pg/ml gemessen werden, was etwa dem Hundertfachen des normalen Plasmaspiegels entspricht. Eine Potenzierung catecholamin-bedingter Gefäßreaktionen im Menschen in vivo erscheint durchaus denkbar.

Zu dem Phänomen der Potenzierung der catecholamin-induzierten Kontraktionen durch AVP wurden verschiedene Deutungsversuche unternommen. KING (34), HAZARD (26) und NASH (43) führten die Potenzierung, die sie anhand von Versuchen mit Adrenalin feststellten, auf seine selektive Blockade von peripheren vasodilatatorischen Rezeptoren zurück. Diese Theorie erwies sich jedoch als nicht befriedigend, da in Versuchen von BARTELSTONE und NASMYTH (7) auch der Effekt von Noradrenalin potenziert wurde, was ja keine vasodilatatorischen Eigenschaften besitzt.

Diese Autoren nehmen an, daß durch Vasopressin der 3-5-cyclo-AMP-Spiegel verändert wird und so die Ansprechbarkeit der Zelle auf Catecholamine erhöht wird (8, 9). Diese Annahme wurde bestärkt durch frühere Ergebnisse von ORLOFF und HANDLER (45), die eine Beziehung zwischen 3-5-cyclo-AMP und der vasopressin-induzierten Wasserresorption aus der Krötenblase fanden. SUTHERLAND bewies die Existenz von 3-5-cyclo-AMP im Gefäßmuskel (55).

Versuche an unterschiedlichen Segmenten des gleichen Aortenpräparates

Von dem Befund ausgehend, daß Gefäße verschiedener Tierspezies und sogar Gefäße einer Tierart aus verschiedenen Körperregionen auf gleiche pressorische Reize unterschiedlich reagieren, wurde auch am hier benutzten Modell die Ansprechbarkeit verschiedener Aorten-Abschnitte näher untersucht (SAAMELI, 48).

BARTELSTONE und NASMYTH (7) berichten, daß an der Rattenaorta keinerlei Unterschiede in der kontraktilen Antwort zwischen dem thorakalen und dem abdominalen Teil registriert werden konnten.

SOMLYO et al. (53) fanden an der isolierten Kaninchen-aorta Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit einzelner Gefäßabschnitte auf Noradrenalin, wenn diese auch nicht sehr ausgeprägt waren.

In dem hier verwendeten Modell konnten ganz eindeutige Unterschiede in der Reagibilität einzelner Abschnitte der Rattenaorta auf Noradrenalin festgestellt werden: die infradiaphragmalen Abschnitte der Aorta erreichten maximal nur etwa 24% der Kontraktionsamplitude der Abschnitte oberhalb des Zwerchfells.

Die Interpretation dieser Tatsache könnte in Übereinstimmung mit SOMLYO (53) so sein, daß die einzelnen Rezeptoren für ein spezifisches Agens nicht nur von Region zu Region unterschiedlich verteilt sind (z.B. Aorta im Vergleich zu Hautgefäßen), sondern daß darüberhinaus die Rezeptoren eines Gefäßes auch eine unterschiedliche Verteilungsdichte haben.

SOMLYO et al. (53) haben denselben Versuch auch mit AVP als Pressor durchgeführt. Dabei hatte der obere Abschnitt der A. thoracica auf eine AVP-Dosis von 0,02 units/ml keine Reaktion gezeigt, wohingegen die größte Kontraktionsamplitude am untersten Stück, dem Abschnitt unterhalb der Aa. renales, zu registrieren war.

In dem hier durchgeführten Versuch entsprachen die durch AVP hervorgerufenen Kontraktionen den mit Noradrenalin erzielten Ergebnissen: die unteren Abschnitte zeigten eine weitaus geringere Ansprechbarkeit als die oberen. Von den abdominalen Streifen wurden nur 18% der Kontraktion der thorakalen Teile erzielt.

Auch hier dürfte wieder die unterschiedliche Verteilung der Rezeptoren eine Rolle spielen. Ob daneben auch ein Dosisunterschied von Bedeutung ist (SOMLYO verwendete eine AVP-Dosis, die dem fünfzigfachen der hier verwendeten Menge entspricht), kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zur Hemmung der Kontraktionen durch Diuretika

In den hier beschriebenen Versuchen verhielten sich Clopamid, Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon hinsichtlich ihrer Effekte auf die Hemmung pressor-induzierter Kontraktionen etwa gleichwertig. Die zur Erzielung eindeutiger Ergebnisse nötigen Mengen lagen bei den drei Diuretika zwischen 50 und 200 µg/ml. Die zur gleichen Hemmung benötigten Amilorid-Konzentrationen lagen mit 0,5 bis 2 µg/ml deutlich niedriger. Zu ähnlichen Ergebnissen waren auch schon FLÜCKIGER et al. (20) und SCARSELLI (49) gekommen. Eine Erklärung für die Hemmvorgänge im molekularen Bereich steht allerdings noch aus.

Zur Tachyphylaxie

Bei den mit Noradrenalin durchgeführten Versuchen konnte in Übereinstimmung mit der Literatur keine tachyphylaktische Reaktion der Gefäßstreifen festgestellt werden. Eine Angiotensin-Tachyphylaxie war an einer Reihe verschiedener Gewebe ebenfalls nicht nachzuweisen gewesen: keine Tachyphylaxie entwickelten der Papillarmuskel der Katze (10), die Aorta des Kaninchens (29, 33, 42), der Rattenmagen (29) und die Femoralarterien des Kaninchens (1) und die Pfortader der Ratte (60).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden lediglich zwei Versuche mit Angiotensin II als Pressor durchgeführt. Ein Hinweis auf eine Tachyphylaxie des isolierten Ratten-Aortenstreifens ergab sich dabei nicht.

Schließlich wurde AVP auf eine mögliche Tachyphylaxie-induktion am isolierten Rattengefäß hin untersucht. Über eine AVP-Tachyphylaxie fanden sich in der Literatur nur sehr divergierende Angaben, und zwar in Abhängigkeit vom untersuchten Modell.

Im klassischen Rat-Blood-Pressure-Assay von LANDGREBE et al. (38) kommt es bei einem Abstand von 15 Minuten zwischen den einzelnen Injektionen zu keiner Toleranzentwicklung gegenüber AVP. Im Antidiurese-Versuch wurde von einigen Untersuchern (17, 56) eine Tachyphylaxie beobachtet, die aber dadurch überwunden werden konnte, daß die einzelnen Injektionen in Abständen von 50 bis 60 Minuten gegeben wurden. Andere Autoren (16, 63) konnten keine Tachyphylaxie feststellen, wenn die AVP-Injektion durch die Schwanzvene erfolgte.

An der hier verwendeten Präparation stellte sich eine eindeutige Tachyphylaxie nach AVP-Gabe ein. Schon bei

der dritten Zugabe des Hormons fiel die Kurve der erreichten Kraftentwicklung steil ab. Dies war trotz der immer eingehaltenen Pausen von 45 Minuten zwischen den einzelnen Reizen zu registrieren. Da die Kontraktionskraft des hier mitgeführten "Kontrollgefäßes" kaum abgenommen hat, ist anzunehmen, daß die Tachyphylaxie keine Funktion der Zeit ist, sondern nach einer bestimmten, relativ kleinen Zahl von Stimulationen eintritt.

Zu den an den Gefäßen von DOCA-hypertensiven Ratten gewonnenen Ergebnissen

Die Resultate zeigen eindeutig eine erhöhte Ansprechbarkeit auf pressorische Reize. Dies wird deutlich in

- a) der verminderten Schwellenkonzentration von Noradrenalin gegenüber den Präparaten normotoner Tiere
- b) dem wesentlich steileren Kurvenverlauf
- c) der größeren Maximalkontraktion gegenüber den Vergleichspräparaten.

HANSEN und BOHR (25) kamen in ihren Experimenten, die an den Femoralarterien normotoner und DOCA-hypertoner Tiere durchgeführt wurden, zu dem Ergebnis, daß die Gefäßmuskulatur der hypertensiven Ratten eine größere Sensitivität gegenüber Noradrenalin hat.

Nach GROLLMANN (23, 24) handelt es sich bei der erhöhten Sensitivität gegenüber Noradrenalin um einen direkten Effekt von DOCA am glatten Muskel.

Zu den Versuchen mit Indapamid

Schon kurze Zeit nach der ersten kasuistischen Mitteilung über einen antihypertensiven Effekt des Präparats am Menschen wurde nach orientierenden Untersuchungen über den Wirkmechanismus dieser Substanz die Vermutung geäußert, daß ein direkter vaskulärer Effekt hierbei von Bedeutung sein könnte (35, 58).

Arterien normotoner Ratten zeigten eine Abnahme der noradrenalin-induzierten Kontraktionen unter Indapamid; diese Ergebnisse sind mit denen anderer Diuretika durchaus vergleichbar. An den Gefäßen hypertoner Ratten war eine qualitativ gleichartige, quantitativ jedoch wesentlich stärkere Wirkung zu beobachten. Die alleinige Zugabe von Indapamid zum Inkubationsmedium hatte keinen meßbaren Effekt.

Wenn man auch die Ergebnisse anderer Untersucher in Betracht zieht (2, 35, 39, 47), scheint sich die anfänglich geäußerte Vermutung über einen Angriffsort von Indapamid an der glatten Gefäßmuskelzelle zu bestätigen.

Ob dieser Effekt, der mit Indapamid an den isolierten Gefäßen erzielt worden ist, auf einer Verschiebung des extra/intrazellulären Natriumgradienten beruht, erscheint nach Untersuchungen von PHILIP (46) fraglich. In seinen Experimenten waren bei längerer Vorbehandlung trotz unterschiedlicher Effekte auf die intrazelluläre Natriumkonzentration nahezu identische Effekte auf die Gefäßkontraktilität nachweisbar.

Trotz gewisser pharmakologischer Ähnlichkeiten mit den Calcium-Antagonisten einerseits (40) und den Saluretika andererseits, lassen sich über den Wirkungsmechanismus von Indapamid im molekularen Bereich keine eindeutigen Aussagen machen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Gefäßstreifen von Rattenaorten wurden in in vitro Versuchen auf ihre kontraktile Eigenschaften nach Applikation von Pharmaka untersucht.

Es wurden Dosis-Wirkungskurven für Noradrenalin, Angiotensin II und Arginin-Vasopressin erstellt. Für Noradrenalin und Angiotensin II konnte keine tachyphylaktische Reaktion festgestellt werden; die Tachyphylaxie auf AVP war hingegen ausgeprägt. Die Potenzierung von noradrenalin-induzierten Kontraktionen durch AVP konnte an mehreren Beispielen beobachtet werden.

Kleine Gefäßstreifen von der Rattenaorta zeigten in Abhängigkeit vom Entnahmeort unterschiedliche Kontraktivitätsmuster auf gleiche pressorische Reize.

Die pressor-induzierten Kontraktionen konnten durch Diuretika wie Amilorid, Clopamid, Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon gehemmt werden; ebenso war eine Hemmung nach Applikation des Antihypertensivums Indapamid zu beobachten. Diese Hemmung war bei noradrenalin- und angiotensin-induzierten Kontraktionen gleichartig.

Bei Gefäßpräparaten DOCA-hypertensiver Ratten ergab sich eine gesteigerte Ansprechbarkeit auf pressorische Stimuli. Die Hemmung der Kontraktionen durch Indapamid war hierbei ebenfalls weit ausgeprägter als bei den Vergleichspräparaten normotoner Tiere.

VI. TABELLEN

Tabellè 1: Noradrenalin Dosis-Wirkungskurve.

Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten

Vers.	Noradrenalin - Konzentration (ng/ml)					
	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
1	6,24	15,6	34,3	48,3	66,3	51,4
2	12,40	9,3	35,3	62,4	37,4	40,5
3	0	6,58	15,7	38,1	30,2	
4	0	8,1	17,3	17,3	32,55	36,8
5	0	7,6	15,3	24,4	34,0	30,7
6	0	8,8	24,9	45,5	58,8	51,4
7	0	7,8	30,9	37,4	60,4	57,8
8	0	9,5	20,2	39,8	60,6	71,4
9	0	9,5	22,0	39,2	44,0	53,5
MW	2,08	9,23	24,0	39,1	47,1	49,2
s		2,5	7,8	13,0	14,3	12,8

Tabelle 2: Angiotensin II Dosis-Wirkungskurve.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten

Vers.	Angiotensin II - Konzentration (ng/ml)							
	2,5	7,5	12,5	20	25	75	125	250
1	0	8,0	12,0		16,0		44,0	
2	2,9	17,6	38,2	55,8	20,5	20,5		49,0
3	0	0	15,8	21,6	23,7	39,5		35,5
4	0	0	12,8	25,7		57,9	64,5	
5	0	0	11,8	15,8			23,7	
6	0	0	0	11,6	15,4	19,3	23,2	
MW	0,48	4,26	15,11	26,11	18,9	34,3	38,8	42,2
s			12,5	17,4	3,7	18,2	19,6	6,7

Tabelle 3: Arginin-Vasopressin Dosis-Wirkungskurve.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten

Vers.	AVP - Konzentration (ng/ml)				
	0,4	0,7	1,1	1,5	1,9
1	4,4	17,6	26,4	29,4	33,8
2	3,5	8,9	23,2	32,2	35,8
3	0	12,1	14,6	20,6	23,0
4	0	15,4	27,0	30,9	38,7
5	0	12,0	14,0	18,0	24,0
6	3,7	11,2	17,5	22,5	21,2
7	3,8	15,4	34,8	42,5	38,7
MW	2,2	12,8	21,2	26,2	28,9
s		3,0	7,8	9,2	8,8

Tabelle 4: Potenzierung noradrenalin-induzierter Kon-
traktionen durch AVP.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten

AVP - Zugabe zum Inkubationsmedium (pg/ml)					
0	25	50	75	100	125
100%	100%		188%	100%	327%
	81%	55%	199%	130%	228%
		120%	90%	244%	220%
		100%	100%	120%	222%
		152%	187%	156%	127%
		171%	73%	100%	125%
				89%	240%
				150%	171%
				196%	100%
					100%
					125%
MW 100	90	119,6	139,7	142,7	177,5
s	9,2	20,3	23,4	16,9	16,8

Tabelle 5: Noradrenalin Dosis-Wirkungskurve.

In vier Abschnitte geteilte Aorta normotoner Wistar-Ratten.

Aorten- abschnitt	Vers.	Noradrenalin - Konzentration (ng/ml)				
		0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
I	1	120		160		
	2		141		294	258
	3	38	363	313	363	341
	4		253	269		
	MW	79	246	247	328	299
II	1	56		75		
	2		205		305	211
	3	83	166	232	199	199
	4		163	211		
	MW	69	178	148	252	205
III	1	0		3		
	2		24		58	83
	3	20	70	112	107	107
	4		0	0		
	MW	10	31	38	82	95
IV	1	25		39		
	2		91		108	124
	3	60	90	110	120	90
	4		53	58		
	MW	42	78	69	114	107

Aortenabschnitt I: Unterhalb des arcus aortae bis zur Mitte der Aorta descendens.

II: Von der Mitte der Aorta descendens bis zum Zwerchfell

III: vom Zwerchfell bis unterhalb der arteriae renales

IV: Unterhalb der arteriae renales bis zur Aortengabel

Tabelle 6: Noradrenalin Dosis-Wirkungskurve.

In zwei Abschnitte geteilte Aorta normotoner
Wistar-Ratten.

I. Oberer Abschnitt

Vers.	Noradrenalin - Konzentration (ng/ml)							
	0,1	0,125	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
1	0%	10%	30%	65%	70%	90%	80%	100%
2	0%	18%	48%	54%	60%	72%	75%	100%
3	0%	13%	46%	79%	89%	99%	79%	100%
4	8%	29%	33%	25%	87%	99%	99%	100%
MW	2%	17%	39%	55%	76%	90%	83%	100%
s	4	8	9	22	13	12	10	-

II. Unterer Abschnitt

Vers.	Noradrenalin - Konzentration (ng/ml)							
	0,1	0,125	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
1	0%	0%	4,4%	12%	12%	19%	20%	24%
2	0%	0%	0 %	13%	27%	57%	57%	57%
3	0%	0%	2,2%	0 %	11%	13%	15%	18%
4	0%	0%	0 %	7%	25%	25%	26%	41%
MW	0%	0%	1,6%	8%	19%	28%	30%	35%
s	-	-	2	6	8	19	19	17

Tabelle 7: AVP Dosis-Wirkungskurve

In zwei Abschnitte geteilte Aorta normotoner
Tiere

I. Obere Abschnitte

Vers.	AVP - Konzentration (ng/ml)					
	0,09	0,18	0,4	0,7	1,1	1,5
1	0%	45%	60%	100%	100%	60%
2	0%	56%	67%	95%	100%	100%
MW	0%	50%	62%	97%	100%	80%
s	0	6	7	5	0	28

II. Untere Abschnitte

Vers.	AVP - Konzentration (ng/ml)					
	0,09	0,18	0,4	0,7	1,1	1,5
1	0%	12%	15%	22%	21%	22%
2	0%	0%	0%	10%	15%	15%
MW	0%	6%	7,5%	16%	18%	18,5%
s	0	6	7	8	4	4

Tabelle 8: Amilorid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.

Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten

Vers.	Amilorid-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
1	100%	91 %	54 %	33,2%	16,5%	25 %
2	100%	83,2%	55,4%	62 %	49,8%	44,4%
3	100%	55,5%	55,5%	38,8%	33,2%	16,5%
4	100%	77,4%	85,5%	57 %	57 %	57 %
5	100%	91,5%	91,5%	83,4%	66,5%	58 %
6	100%	59 %	69 %	59 %		39 %
MW	100%	71,2%	68,3%	55,2%	50,9%	40 %
s	-	18,4	16,4	17,9	20,9	16,9

Tabelle 9: Amilorid-bedingte Hemmung Angiotensin II -
induzierter Kontraktionen.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Amilorid-Konzentration (μ g/ml)					
	0	5	10	15	20	25
1	100%	100 %	30,8%	46 %	23 %	19,1%
2	100%	78 %	57 %	85 %		28 %
3	100%	38 %	33 %	33 %	16,6%	16,6%
4	100%	58 %	58 %	70 %	48 %	38 %
5	100%	46 %	34 %	53 %	23 %	15 %
6	100%	68,5%	62,7%	68,5%	48,4%	31,3%
7	100%	77,7%	77,7%	61 %	38,8%	22,2%
MW	100%	66,6%	50,4%	59,4%	32,9%	24,3%
s	-	21,1	18,1	18,2	13,8	8,4

Tabelle 10: Clopamid-bedingte Hemmung noradrenalin-
induzierter Kontraktionen.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Clopamid-Konzentration (μ g/ml)				
	0	50	100	150	200
1	100%	87,6%	95,7%	87,6%	100 %
2	100%	94,6%	63 %	52,6%	84,3%
3	100%	84,3%	74 %	42 %	42 %
4	100%	105 %	84,4%	52,4%	20,9%
5	100%	125 %	74 %	24,8%	0 %
6	100%	100 %	89 %	44,3%	22,1%
MW	100%	99,4%	80,1%	50,6%	44,7%
s	-	14,6	11,8	20,7	39,2

Tabelle 11: Hydrochlorothiazid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Hydrochlorothiazid-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	0	50	100	150	200	
1	100%	100 %	44%	22%	0 %	
2	100%	94 %	67%	46%	25 %	
3	100%	100 %	88%	33%	0 %	
4	100%	89 %	54%	19%	9,6%	
MW	100%	95 %	63%	30%	8 %	
s	-	5,3	19	12	10	

Tabelle 12: Chlorthalidon-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Chlorthalidon-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)					
	0	50	100	150	200	
1	100%	97 %	56 %	52%	47 %	
2	100%	78,7%	82 %	65%	52 %	
3	100%	81,4%	63,3%	27%	18 %	
4	100%	51 %	61 %	51%	40,9%	
5	100%	88,8%	57 %	47%	20 %	
6	100%	62 %	62 %			
7	100%	57 %	71 %	71%	71 %	
MW	100%	73 %	64 %	52%	41 %	
s	-	18	9	15	20	

Tabelle 13: Indapamid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.

Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Indapamid-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)				
	0	50	100	150	200
1	100%	86,4%	72,9%	48,6%	
2	100%	86,4%	16 %		
3	100%	66,6%			
4	100%	80 %		43,3%	26,6%
5	100%	75 %		50 %	
6	100%	73 %	60 %	53,3%	
7	100%	70,5%	55,8%	47,0%	29,4%
8	100%	66,6%	58,3%	41,6%	
MW	100%	75,5%	43,8%	48,1%	28 %
s	-	7,9	28,8	4,4	1,9

Tabelle 14: Indapamid-bedingte Hemmung Angiotensin II - induzierter Kontraktionen.

Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers.	Indapamid-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)				
	0	50	100	150	200
1	100%	80,7%	50 %	42,3%	
2	100%		85 %	71 %	
3	100%	85,2%	71,4%	64 %	
4	100%	103 %	73,1%	103 %	
5	100%	73 %	62,8%	62,8%	40 %
6	100%	88 %	77,9%	66,5%	47,9%
7	100%	60,7%	42,8%	14,1%	0 %
8	100%	76,6%	43,7%	38,3%	27,4%
MW	100%	81,1%	63,4%	57,8%	28,8%
s	-	13,2	16,2	26,4	20,9

Tabelle 15: Versuche zur Noradrenalin-Tachyphylaxie.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers. Zeitdauer des Versuchs, Zugabe der Noradrenalin-Dosen.

	$1\frac{1}{2}$	2	$2\frac{1}{2}$	3	$3\frac{1}{2}$	4	Stunden
1	17,1	14,2	18,5	14,2	14,2	12,8	Millipond
2	26,6	22,8	22,8	26,6	22,8	20,9	Millipond

Tabelle 16: Versuche zur AVP-Tachyphylaxie.
Aortenstreifen normotoner Wistar-Ratten.

Vers. Zeitdauer des Versuchs, Zugabe der AVP-Dosen.

	$1\frac{1}{2}$	$2\frac{1}{4}$	3	$3\frac{3}{4}$	$4\frac{1}{2}$	Stunden
1	88				74,2	Millipond
2	60	85	56	28	21	
3	60	60	49	42	21	
4	65	70	70	50	50	
MW	61,6	71,6	58,3	40	30,6	

Versuch Nr. 1 wurde als Kontrolle mitgeführt; bei den MW-Berechnungen sind seine Werte nicht berücksichtigt.

Tabelle 17: Noradrenalin Dosis-Wirkungskurve.

Aortenstreifen DOCA-hypertensiver Wistar-Ratten.

Vers.	Noradrenalin-Konzentration (ng/ml)							
	0,025	0,05	0,1	0,25	0,5	1,5	2	2,5
1	0	0	0	7,5	40	102,5		115
2	0	0	0	19,2	61,6			
3						84,7		154
4	0	0	0	20,7	66,4			
5						116,2		99,6
6	0	0	0	16,6	66,4			
7						124,5		116,2
8	0	5,5	22,2	38,8	94,3			
9	0	25			75		120	
MW	0	5,0	4,4	20,5	67,2	106,9	120	121,2
s	-	10	9,8	11,3	17,6	17,3	-	23,1

Tabelle 18: Indapamid-bedingte Hemmung noradrenalin-induzierter Kontraktionen.

Aortenstreifen DOCA-hypertensiver Wistar-Ratten.

Vers.	Indapamid-Konzentration (μ g/ml)				
	0	50	100	150	200
1	100%	65,2%	26 %	8,7%	4,3 %
2	100%	44,8%	37 %	9,7%	0 %
3	100%	74 %	37 %	12 %	0 %
4	100%	56,9%	46,1%	10,6%	0 %
MW	100%	62,6%	36,5%	10,2%	1,07%
s	-	12,7	8,2	1,4	2,1

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AIKEN, J.W.
Effects of Prostaglandin Synthesis Inhibitors on
Angiotensin Tachyphylaxis in the Isolated Coeliac
and Mesenteric Arteries of the Rabbit.
Pol. J. Pharmacol. Pharm. 26, 227-271, 1974
2. ALONSO, S. und CASAR, F.P.
Experience with Indapamide in the Treatment of
Hypertension.
Curr. med. Res. Opin., in prep.
3. ALTURA, B.M. und ALTURA, B.T.
Calcium Content and Force of Drug-induced Con-
tractions of Arterial Muscle During Recovery in
vitro.
P. S. EBM 1970, Vol. 135
4. ALTURA, B.M. und ALTURA, B.T.
Differential Effects of Substrate Depletion on
Drug-induced Contractions of Rabbit Aorta.
Am. J. Physiol. 219, 1698-1705, 1970
5. ALTURA, B.M. und ALTURA, B.T.
Contractile Responses of Microvascular Smooth Muscle
to Antihistamines.
Am. J. Physiol. 218, 1082-1091, 1970
6. ALTURA, B.M. und ALTURA, B.T.
Effects of a Synthetic Analogue of Vasopressin on
Vascular Smooth Muscle.
Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 119, 258, 1965
7. BARTELSTONE, H.J. und NASMYTH, P.A.
Vasopressin Potentiation of Catecholamine Actions in
Dog, Rat, Cat and Rat Aortic Strip.
Am. J. Physiol. 208 (4), 754-762, 1965

8. BARTELSTONE, H.J. und NASMYTH, P.A.
Possible Implication of Adenosine-3-5-Phosphate in
Vasopressin and Catecholamines.
Fed. Proc. 22, 541, 1963
9. BARTELSTONE, H.J., NASMYTH, P.A. und TELFORD, J.M.
A Possible Role for Adenosine-3-5-Phosphate in Con-
trolling the Vascular Response to Noradrenaline.
J. Physiol., London, 1971, 48, 1964
10. BEAULNESS, A.
Positive Inotropism of Angiotensin.
Pharmacologist, 6, 202, 1964
11. BEVAN, J.A.
The Use of the Rabbit Aorta Strip in the Analysis of
the Mode of Action of L-Epinephrine on Vascular Smooth
Muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 417-427, 1960
12. BOHR, D.F.
Electrolytes and Smooth Muscle Contraction.
Pharmacol. Rev. 16, 85-127, 1964
13. BÖRNER, H.
Ursache der Steigerung der Adrenalinwirkung auf den
Kaninchenblutdruck durch Hypophysenextrakte.
Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. 79, 218-249, 1915
14. BRIGGS, A.H.
Calcium Movements During Potassium Contracture in
Isolated Rabbit Aortic Strip.
Am. J. Physiol. 203, 849-852, 1962
15. CHENOWETH, M.B., ELLMAN, G.L., REYNOLDS, R.C. und
SHEA, P.J.
A Secondary Response to Pressor Stimuli Caused by
Sensitization of an Endogenous Pituitary Hormone.
Circ. Rev. 6, 334-342, 1958

16. DETTELBACH, H.R.

A Method for Assaying Small Amounts of Antidiuretic Substances With Notes on Some Properties of Vasopressin.
Amer. J. Physiol. 192, 379-386, 1958

17. DICKER, S.E.

Method for the Assay of Very Small Amounts of Antidiuretic Activity With a Note on the Antidiuretic Titre of Rat's Blood.
J. Physiol. (London), 122, 149-157, 1953

18. FELSL, I.

Die Vasopressinsekretion des Menschen im Stress.
Dissertation, 1977

19. FIELD, F.P., JANIS, R.A. und TRIGGLE, D.J.

Aortic Reactivity of Rats with Genetic and Experimental Renal Hypertension.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 1072-1079, 1952

20. FLÜCKIGER, V.E. und TAESCHLER, M.

Extrarenale Wirkungen eines Saldidiuretikums.
Arzneimittel Forsch. 16, 1183-1186, 1966

21. FURCHGOTT, R.F. und BHADRAKOM, S.

Reactions of Strips of Rabbit Aorta to Epinephrine, Isopropylarterenol, Sodium Nitrite and Other Drugs.
J. Pharmacol. Ther. 108, 129-143, 1953

22. GREENBERG, S.

Evidence for Enhanced Venous Smooth Muscle Turnover of PG-like Substances in Portal Veins From Spontaneous Hypertensive Rats.
Prostaglandins, 11 No 1, 163, 1976

23. GROLLMANN, A.

Experimental Induction of Hypertension
in: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol XVI/3, Exp. Prod. of Diseases, Heart and Circulation, 71-91
Springer 1975

24. GROLLMANN, A. und KRISHNAMURTY, U.S.R.
Contractile Response of the Aorta of the Normotensive and Acute and Chronic Hypertensive Rat-
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 303, 376-387, 1973
25. HANSEN, T.R. und BOHR, D.F.
Hypertension, Transmural Pressure and Vascular Smooth Muscle Response in Rats.
Circ. Res. 36, 590-598, 1975
26. HAZARD, F.A., FAUCHAMPS, A. und RENIER-CORNEC, A.
Desinversion par des Preparations posthypophysaires vasopressives ou ocytociques de l'adrenaline injectée par la chlorpromazine.
Soc. Biol. Paris 155, 1223-1225, 1961
27. HINKE, J.A.M.
Beitrag in "Muscle" (W.M. Paul, E.E. Daniel, C.M. Kay, G. Monckton, eds.), p 269, Pergamon, London/New York, 1965
28. HIRAOKA, M., YAMAGISHI, S. und SANO, T.
Role of Calcium Ions in the Contraction of Vascular Smooth Muscle.
Am. J. Physiol. 214, 1084, 1968
29. HOLLENBERG, N.K., BARBERO, L.R. und HINRICHS, K.P.J.
Angiotensin Tachyphylaxis and Vascular Angiotensinase Activity.
Experientia (Basel) 27, 1032-1034, 1971
30. HOLLOWAY, E.T. und BOHR, D.F.
Reactivity of Vascular Smooth Muscle in Hypertensive Rats.
Circ. Res. 33, 678-685, 1973
31. HUDGINS, P.M. und WEISS, G.B.
Differential Effects of Calcium Removal Upon Vascular Smooth Muscle Contraction Induced by Norepinephrine, Histamine and Potassium.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 159, 91-97, 1968

32. KEPINOW, D.
Über den Synergismus von Hypophysisextrakt und Adrenalin.
Arch. Expl. Pathol. Pharmacol. 67, 247-274, 1912
33. KHAIRALLAH, P.A., PAGE, I.H., BUMPUS, F.M. und TURKER, R.K.
Angiotensin Tachyphylaxis and its Reversal.
Circ. Res. 19, 254-274, 1966
34. KING, T.O.
The Effect of Pitressin on the Hemodynamic Responses of Epinephrine and N-isopropyl-norepinephrine.
Federation Proc. 7, 233-234, 1948
35. KYNCL, J., OHEIM, K., SEKI, T. und SOLLES, A.
Antihypertensive Action of Indapamide; Comparative Studies in Several Experimental Models.
Arzneimittel Forsch. 25, 1491, 1975
36. LABORIT, H. und VALETTE, N.
The Action of L-Tyrosine and Arachidonic Acid on the Experimental Hypertension in Rats. Physiopathogenic Deductions.
Res. Comm., in: Chem. Pathol. Pharmacol. Vol. 8, No. 3, 1974
37. LAIS, L.T. und BRODY, M.J.
Mechanism of Vascular Hyperresponsiveness in the Spontaneous Hypertensive Rat.
Supp. 1 to Circ. Res., Vol. 36 and 37, 1975
38. LANDGREBE, F.W., MACAULAY, M.H.I. und WARING, H.
The Use of Rats for Pressor Assays of Pituitary Extracts with a Note on Response to Histamine and Adrenaline.
Proc. Roy. Soc. Edinb. 62, 202, 1946

39. MILLIEZ, P. und TCHERDAKOFF, P.
Antihypertensive Activity of a New Agent, Indapamide,
a Double-blind-Study.
Curr. med. Res. Op. 3, 1975
40. MIRONNEAU, J. und GARGOUIL, Y.M.
Report on the Study of the Laboratories Servier Product
1520 SE (Indapamide)
In prep.
41. MÖHRING, J., MÖHRING, B., PETRI, M. und HAACK, D.
Is Vasopressin Involved in the Pathogenesis of Malignant
Desoxycorticosterone Hypertension in Rats?
The Lancet, Jan. 24, 1976
42. MOORE, A., KHAIRALLAH, D.A.
Further Studies on Angiotensin Tachyphylaxis.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 575-581, 1976
43. NASH, C.B., BOYAJY, L.D. und MANLEY, E.S.
Vasopressin Antagonism of Adrenergic Vasodilatation.
Arch. Int. Pharmacodyn. 133, 433-443, 1961
44. NG, K.K.F. und VANE, J.R.
Some Properties of Angiotensin Connecting Enzyme in
the Lung in vivo.
Nature (Lond.) 225, 1142, 1970
45. ORLOFF, J., HANDLER, J.S. und PRESTON, A.S.
The Similarity of Effects of Vasopressin, Adenosine-
3-5-Phosphate (cyclic AMP) and Theophylline on the
Toad Bladder.
J. Clin. Invest. 41, 702-709, 1962
46. PHILIPP, Th. und DISTLER, A.
Beziehungen zwischen Gefäßreagibilität und Elektrolyt-
gehalt von isolierten Arterienstreifenpräparationen
unter dem Einfluß von Furosemid.
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 77, 146, 1971

47. RORIVE, R.L.
Do Diuretics Have Direct Effect on the Ionic Composition of the Vascular Smooth Muscle?
11th Ann. Meet. Europ. Soc. Clin. Invest. 1977
48. SAAMELI, K.
The Circulatory Actions of the Neurohypophyseal Hormones.
Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. XXIII
Neurohypophyseal Hormones and Similar Polypeptides,
Springer, 1968
49. SCARSELLI, V.
Diuretici et Reattività di strisce di Aorta ad alcuni Stimuli Fisiologici.
Arch. Int. Pharmacodyn. 157, 322-329, 1965
50. SCHMIDT, L., BERNAUER, H. und MENZEL, H.
Die Wirkung von Phenylalanin-2-Lysin-8-Vasopressin und Lysin-8-Vasopressin auf Coronardurchblutung und Blutdruck des Hundes und des Rattenuterus.
Arzneimittel Forsch. 12, 1019, 1962
51. SELYE, H.
Production of Nephrosclerosis by Overdosage with Desoxycorticosterone Acetate.
Canad. med. Ass. J. 47, 515-519, 1942
52. SHIBATA, S., KURAHASHI, K. und KUCKI, M.
Possible Etiology of Contractile Impairment of Vascular Smooth Muscle From Spontaneously Hypertensive Rats.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 185, 406-417, 1975
53. SOMLYO, A.P., SANDBERG, R.L. und SOMLYO, A.V.
Beitrag zu "The Smooth Muscle of the Artery",
Advances in Exp. Medicine and Biology, Vol. 57,
Plenum Press 1975

54. STAVRAKY, G.W. und OLIVER, R.J.
Influence of the Posterior Pituitary on the Pressor
Action of Epinephrine.
Federation Proc. 11, 392-393, 1952
55. SUTHERLAND, E.W., RALL, T.W. und MENON, T.
Adenyl-Cyclase: I. Distribution, Preparation and
Properties.
J. Biol. Chem. 237, 1220-1227, 1962
56. THORN, N.A.
A Densimetric Method for Assay of Small Amounts of
Antidiuretic Hormone.
J. Exp. Med. 105, 585-590, 1957
57. UHLICH, E., WEBER, P., GRÖSCHEL-STEWART, U. und
RÖSCHLAU, T.
Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human
Plasma.
Hormon Metab. Res. 7, 501-507, 1975
58. UHLICH, E., TRÖGER, C., KNOLL, W.
Zum Wirkungsmechanismus von Indapamid
Curr. Med. Res. Op. 5, Supp. 1, 71-78, 1977
59. VACEK, L.
Mesorchium Vessel Reactivity to Catecholamines in Rats
with Experimental Hypertension.
Kreislaufforsch. 55, 627-635, 1966
60. VOTH, D., AGSTEN, R., SCHIPP, R. und LÜBCKE, H.
Untersuchungen zur Wirkung von Angiotensin II auf
einen autorhythmischen Glatten Gefäßmuskel (Pfort-
ader der Ratte).
Arch. Kreislaufforsch. 65, 41-57, 1971
61. WALTER, P. und BASSENGE, E.
Effect of Angiotensin on Vascular Smooth Muscle.
Pflügers Archiv, 307

62. WAUGH, W.H.

Adrenergic Stimulation of Depolarized Arterial Muscle.
Circ. Re. 11, 264-276, 1962

63. WIED, DE D.

A Simple Automatic and Sensitive Method for the Assay
of Antidiuretic Hormone with Notes on the Antidiuretic
Potency of Plasma under Different Experimental Con-
ditions.

Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 9, 69-71, 1960

VIII. LEBENS LAUF

Ich wurde am 9. Mai 1954 als Tochter der Krankenschwester Edeltraud Schwanzer in Prien am Chiemsee geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Vils-hofen/Niederbayern.

1964 trat ich in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium Vilshofen ein.

1967 wechselte ich in das Neusprachliche Mädchengymnasium der Englischen Fräulein in Passau/Niedernburg über, wo ich 1973 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1973 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Physik.

Seit dem Sommersemester 1974 studiere ich, ebenfalls an der Ludwig Maximilians-Universität in München, Medizin.

Mein Physikum legte ich im Sommer 1975, das erste Staats-examen im Sommer 1976 ab.

Das zweite Staatsexamen findet im Frühjahr 1979 statt, so daß ich im Frühjahr 1980 die Approbation als Ärztin er-halten werde.

Seit dem Herbst 1973 bin ich mit dem Arzt Dr. Heinrich Tröger verheiratet.

